

Agata Mulak

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Zaparcie oporne na leczenie — jak rozpoznać i leczyć?

Refractory constipation — how to diagnose and treat?

STRESZCZENIE

U chorych z zaparciem opornym na leczenie zastosowanie błonnika i klasycznych środków przeczyszczających nie przynosi spodziewanego efektu. Weryfikując oporność na leczenie, należy zwrócić uwagę na kilka czynników zależnych od lekarza lub pacjenta, do których należą: niewłaściwa diagnoza, nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz mylne wyobrażenia pacjenta dotyczące zaparcia. Rozpoznanie zaparcia opornego na leczenie wymaga wykonania dodatkowych badań w celu wykluczenia wtórnego charakteru zaparcia oraz określenia typu zaparcia pierwotnego, co umożliwia wybór odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Wyróżnia się trzy typy zaparcia pierwotnego: zaparcie z prawidłowym lub wydłużonym pasażem oraz zaburzenia defekacji. Rekomendowana jest następująca kolejność badań: 1) manometria anorektalna i test

wydalania balonu, 2) defekografia oraz 3) ocena czasu pasażu jelitowego. W leczeniu zaparcia z prawidłowym lub wydłużonym pasażem stosowana jest farmakoterapia skojarzona oraz nowe leki, takie jak prukalopryd, linaklotyd lub lubiproston. W leczeniu skojarzonym najczęściej łączy się osmotyczne i stymulujące środki przeczyszczające. Stosowane są także wlewki doodbytnicze. W przypadku defekacji dyssynergicznej podstawą leczenia jest trening defekacyjny. Strukturalne zmiany anorektum (uchyłek odbytniczo-pochwowy, wgłobienie lub wypadanie odbytnicy) oraz ciężkie przypadki inercji okrężnicy są wskazaniem do leczenia chirurgicznego.

Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 3, 81–92

Słowa kluczowe: zaparcie oporne na leczenie, zaparcie z wydłużonym pasażem, zaburzenia defekacji, środki przeczyszczające, prokinetyki, leczenie chirurgiczne

ABSTRACT

In patients with refractory constipation the use of fiber and simple laxatives does not provide adequate relief. Verifying the refractoriness of constipation several factors related to a physician or to a patient should be considered including misdiagnosis, improper compliance to treatment and patient's misconception about constipation. The diagnosis of refractory constipation requires specific additional examinations to exclude secondary causes of constipation and to ascertain the type of primary constipation, which determines properly tailored therapeutic approach. Three main types of primary constipation are distinguished: normal transit constipation (NTC), slow transit constipation (STC) and defecatory disorders. The following sequence of additional examinations are recommended:

1) anorectal manometry and balloon expulsion test, 2) defecography, 3) colonic transit study. Therapeutic management in case of NTC and STC includes combined pharmacotherapy or novel agents such as prucalopride, linactotide and lubiprostone. In combined treatment osmotic and stimulant laxatives are most frequently used. Trans-anal irrigation can be also performed. Treatment of choice for dyssynergic defecation is biofeedback. Structural anorectal abnormalities (rectocele, rectal intussusception or prolapse) and severe colonic inertia are indications for surgical treatment.

Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 3, 81–92

Key words: refractory constipation, slow transit constipation, obstructed defecation, laxatives, prokinetics, surgical treatment

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Agata Mulak
Katedra i Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii UM we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50–556 Wrocław
tel.: 71 733 21 20
faks: 71 733 21 29
e-mail: agata.mulak@wp.pl

WSTĘP

Zaparcie występuje u około 15% populacji ogólnej i jest jednym z najczęstszych objawów ze strony przewodu pokarmowego [1–3]. Ze względu na wysoką częstość występowania, zwłaszcza u osób po 60. rż. (ok. 30%), stanowi ono istotny problem zdrowotny i społeczny [4]. Około 50% osób z przewlekłym idiopatycznym zaparciem nie uzyskuje zadowalającej poprawy, stosując w leczeniu błonnik i klasyczne środki przeczyszczające [5]. Pacjenci z zaparciem oprócz zmniejszonej częstości wypróżnień zgłaszają często szerokie spektrum objawów związanych z nieprawidłową konsystencją stolca, koniecznością silnego parcia, uczuciem niepełnego wypróżnienia, uczuciem przeszkody w odbycie lub odbytnicy oraz koniecznością ręcznego wspomaganie wypróżnienia. Znalazło to odzwierciedlenie w Kryteriach Rzymskich IV zaparcia czynnościowego (tab. 1) [6]. Zaparcie może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Wy różnia się 3 typy zaparcia pierwotnego: zaparcie z prawidłowym pasażem, zaparcie ze zwolnionym pasażem oraz zaburzenia defekacji [7, 8].

Tabela 1. Zaparcie czynnościowe — Kryteria Rzymskie IV [wg 6]

Zaparcie czynnościowe ^a
1. Muszą być spełnione co najmniej 2 z poniższych warunków ^b : <ul style="list-style-type: none">– nasilone parcie co najmniej przy co czwartej defekacji (25%)– grudkowate lub twarde stolce co najmniej przy co czwartej defekacji (25%)– uczucie niepełnego wypróżnienia co najmniej przy co czwartej defekacji (25%)– uczucie przeszkody/blokady w odbycie lub odbytnicy co najmniej przy co czwartej defekacji (25%)– konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia co najmniej przy co czwartej defekacji (25%) (np. usuwanie stolca palcami lub unoszenie dna miednicy)– mniej niż 3 spontaniczne wypróżnienia w tygodniu
2. Luźne stolce występują rzadko, jeśli nie są stosowane środki przeczyszczające
3. Nie są spełnione kryteria rozpoznania IBS

^akryteria spełnione przez ostatnie 3 miesiące przy wystąpieniu objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem; ^bdo badań naukowych, u chorych u których spełnione są kryteria diagnostyczne zaparcia indukowanego opioidami nie powinno się rozpoznawać zaparcia czynnościowego, gdyż trudno jest odróżnić skutki działań ubocznych opioidów od innych przyczyn zaparcia; jednak klinicyści uznają, że te dwa zaburzenia mogą współistnieć

ZAPARCIE OPORNE NA LECZENIE

Definicja zaparcia opornego na leczenie przez długi czas pozostawała nieprecyzyjna, co utrudniało porównanie skuteczności różnych metod leczenia [9]. Weryfikując rozpoznanie zaparcia opornego na leczenie, trzeba zwrócić uwagę na kilka czynników zależnych od lekarza lub pacjenta, do których należą: niewłaściwa diagnoza, nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz mylne wyobrażenia pacjenta dotyczące zaparcia [10].

W 2017 roku opublikowano konsensus ekspertów dotyczący definicji niepowodzenia w leczeniu przewlekłego zaparcia [11]. Według tego konsensusu o niepowodzeniu leczenia mającego na celu uzyskanie wystarczającej poprawy można mówić wówczas, gdy w okresie ostatnich 2 tygodni u chorego z zaparciem utrzymuje się jeden z 5 poniższych objawów:

1. Częstość wypróżnień jest niewystarczająca i dodatkowo pełne wypróżnienie występuje rzadziej niż 3 razy w tygodniu.
2. Konieczność silnego lub coraz silniejszego parcia występuje w przypadku większości wypróżnień.
3. Konsystencja stolca nie poprawia się i dodatkowo według Bristolskiej Skali Uformowania Stolca jest to typ 1 lub 2.
4. Poprawa w przypadku innych objawów zaparcia (np. ręczne wspomaganie wypróżnienia) jest niewystarczająca.
5. Leczenie, pomimo jego skuteczności, nie może być kontynuowane ze względu na jego złą tolerancję przez pacjenta.

Kluczowe znaczenie w potwierdzeniu oporności na dotychczasowe leczenie ma weryfikacja czy jest ono stosowane w optymalny sposób, czyli we właściwej dawce i przez odpowiednio długi czas (według różnych autorów od 1 do 3 miesięcy) [9, 11–13].

TYPY ZAPARCIA PIERWOTNEGO

Zaparcie z prawidłowym pasażem

Prawidłowy czas pasażu przez jeli to grube wynosi 20–72 godzin i zależy od wielu czynników, takich jak dieta, wysiłek fizyczny, stan emocjonalny [4]. Zaparcie

z prawidłowym pasażem (ZPP) jest najczęstszym typem zaparcia pierwotnego (około 57% przypadków) [14]. Często współistnieje z zespołem jelita nadwrażliwego z zaparciem (IBS-C, *irritable bowel syndrome with constipation*) i wówczas zasadniczym problemem oprócz zaburzeń wypróżniania są towarzyszące dolegliwości bólowe jamy brzusznej [8]. U tych chorych istotnym czynnikiem patogenetycznym mogą być zaburzenia czucia trzewnego lub zwiększona podatność odbytnicy [15].

Zaparcie ze zwolnionym pasażem

U około 50% pacjentów z zaparciem, którego objawy nie zmniejszają się po suplementacji błonnika w diecie, występuje zaparcie ze zwolnionym pasażem (ZZP) [15]. W tej grupie chorych stwierdza się zaburzenia aktywności motorycznej okrężnicy oraz zmniejszenie fizjologicznych poposiłkowych odruchów żołądkowo-okrężniczych [16]. Szczególną rolę w regulacji motoryki okrężnicy pełnią skurcze propagacyjne o wysokiej amplitudzie (HAPC, *high amplitude propagated contractions*). U chorych z ZZP obserwuje się zmniejszoną siłę skurczów w godzinach porannych lub w odpowiedzi na posiłek czy stymulację chemiczną [4]. U podłoża tych zaburzeń mogą leżeć nieprawidłowości w zakresie śródmięśniowych splotów nerwowych Auerbacha lub zmniejszona liczba komórek Cajala [8, 17]. Zmniejszona reaktywność jelita grubego u chorych z ZZP na stymulację cholinergiczną lub serotoninergiczną potwierdza rolę zaburzeń w zakresie jelitowego układu nerwowego dotyczących różnych neurotransmiterów i ich receptorów. W niektórych przypadkach obserwuje się także wtórne wydłużenie czasu pasażu jelitowego z powodu zaburzeń defekacji [8]. Ponadto u niektórych chorych zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego nie są ograniczone tylko do inercji okrężnicy, lecz mogą mieć charakter uogólniony [3].

Zaburzenia defekacji

Defekacja dyssynergiczna

Defekacja dyssynergiczna jest wynikiem zaburzeń defekacji o charakterze

czynnościowym związanych z paradoksalnym skurczem zwieraczy odbytu i mięśni dna miednicy lub brakiem ich relaksacji podczas parcia. Czynnościowe zaburzenia oddawania stolca mogą być również wynikiem zmniejszenia siły propulsywnej w zakresie odbytnicy. Ważną rolę w prawidłowej koordynacji aktu defekacji odgrywa mięsień łonowo-odbytniczy, który w stanie spoczynku jest napięty i obejmując odbytnicę od tyłu utrzymuje ostry kąt odbytowo-odbytniczy. Natomiast podczas parcia mięsień łonowo-odbytniczy powinien ulec relaksacji, umożliwiając otwarcie kąta odbytowo-odbytniczego i ewakuację treści z odbytnicy [18]. U wielu chorych z defekacją dyssynergiczną i nieprawidłowymi odruchami anorektalnymi współistnieją zaburzenia czucia odbytniczego. Oceniając częstość występowania poszczególnych typów zaparcia pierwotnego, stwierdzono, że izolowane zaburzenia defekacji występują u 28,1% chorych, zaburzenia defekacji współistniejące z ZZP u 26,3%, izolowane ZZP u 17,2%, a żadnych nieprawidłowości nie wykazano u 28,4% badanych [14].

Zmiany strukturalne okolicy anorektalnej

Zaburzenia defekacji mogą być również wynikiem zmian strukturalnych w zakresie anorektum, takich jak uchyłek odbytniczo-pochwowy (*rectocele*), wgłobienie odbytnicy lub wypadanie odbytnicy. W niektórych przypadkach zmiany strukturalne współistnieją z anorektalnymi zaburzeniami czynnościowymi lub mogą być nawet ich następstwem (np. przewlekłe nadmierne parcie może doprowadzić do wypadania odbytnicy) [1, 4].

DIAGNOSTYKA

Badanie podmiotowe

Podstawą diagnostyki jest szczegółowe badanie podmiotowe w celu określenia charakteru i czasu trwania dolegliwości oraz potencjalnej przyczyny zaparcia wtórnego. Ważnym elementem wywiadu jest pytanie o objawy towarzyszące, choroby współistniejące, stosowane leki oraz dietę i tryb życia. Stwierdzenie obecności objawów alarmujących, takich jak domieszka krwi

w kale, niedokrwistość lub zmniejszenie masy ciała oraz czynników ryzyka choroby organicznej (wiek > 50. rż. i obciążony wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych) wskazuje na konieczność wykonania kolonoskopii i innych badań dodatkowych [1, 3, 8].

Należy się upewnić, czy brak odpowiedzi na leczenie nie jest skutkiem niewłaściwego przestrzegania zaleceń terapeutycznych dotyczących diety, podaży płynów, aktywności fizycznej (zwłaszcza rano) oraz dawkowania i czasu stosowania leków. Powinno się również zwrócić uwagę na pewne praktyczne zalecenia w odniesieniu do trybu życia i tak zwanej higieny wypróżniania [4]. W celu wzmocnienia fizjologicznego odruchu żołądkowo-okreśniczego wskazane jest spożywanie porannej kawy i śniadania w ciągu pierwszej godziny po wstaniu z łóżka. Pacjenta należy poinformować, że nie powinien ignorować potrzeby wypróżnienia. Ułatwienie defekacji na toalecie można uzyskać przez zastosowanie podnóżka w celu przyjęcia odpowiedniej postawy defekacyjnej bliższej fizjologicznej postawie kucznej. Pomocne mogą być także różne techniki relaksacyjne podczas defekacji i powstrzymywanie się od parcia podczas przechodzenia stolca przez kanał odbytu (zwłaszcza u osób z defekacją dyssynergiczną) [4].

Charakter objawów często wskazuje na mechanizm zaparcia. U chorych z ZZP oprócz zmniejszonej częstości wypróżnień charakterystyczne jest występowanie nieprawidłowej konsystencji stolca (typ 1 i 2 wg Bristolskiej Skali Uformowania Stolca), brak uczucia parcia oraz towarzyszące wzdęcie. Potwierdzono korelację Bristolskiej Skali Uformowania Stolca z czasem pasażu jelitowego. Typ 1 i 2 stolca według tej skali odpowiada zwolnionemu pasażowi [19]. Z kolei w przypadku zaburzeń defekacji pacjenci zgłaszają trudności w wydaleniu stolca, który może mieć prawidłowe uformowanie. W tej grupie chorych często występuje także konieczność silnego parcia i uczucie niepełnego wypróżnienia. Kolejnym objawem typowym dla zaburzeń defekacji jest konieczność ręcznego wspomaganie wypróżnienia w postaci ucisku dna miednicy lub ręcznego wydobywania stolca z odbytnicy. Pacjenci rzadko

jednak zgłaszają ten objaw spontanicznie, zatem należy umiejętnie o niego zapytać. Ponadto brak poprawy po zastosowaniu błonnika może również wskazywać na ZZP lub zaburzenia defekacji. W pozostałych przypadkach zaparcia poprawa po błonniku występuje u około 85% chorych [20].

BADANIE PRZEDMIOTOWE

U pacjentów z zaparciem opornym na leczenie badanie przedmiotowe obejmuje jamę brzuszną i okolice odbytu oraz badanie *per rectum*, jak również weryfikację obecności objawów chorób systemowych. U kobiet należy także uwzględnić konsultację ginekologiczną. W uzasadnionych przypadkach konieczne może być uzupełniające badanie neurologiczne. Badając *per rectum*, ocenia się obecność hemoroidów, szczeliny lub guza, bolesność oraz napięcie zwieraczy i odpowiedź na próbę parcia. Podczas symulowanej defekacji pomocne jest położenie drugiej dłoni na brzuchu pacjenta w celu weryfikacji czy generuje on odpowiednią siłę propulsywną poprzez skurcz mięśni brzucha [1]. Wzrost napięcia zwieraczy lub brak ich relaksacji podczas symulowanej defekacji wskazywać może na defekację dyssynergiczną. Tkliwość podczas pociągania mięśnia łonowo-odbytniczego w trakcie badania *per rectum*, zwykle po stronie lewej lub w okolicy dna miednicy i pochwy, jest charakterystyczna dla zespołu dźwigaczy odbytu [21].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Szczegółowa diagnostyka różnicowa ma na celu wykluczenie wtórnej przyczyny zaparcia z uwzględnieniem zaburzeń metabolicznych, endokrynologicznych, neurologicznych, psychicznych, chorób układu, strukturalnych zmian anorektum, czynników jatrogennych oraz dietetycznych (tab. 2). Przed poszerzeniem diagnostyki zaparcia przewlekłego należy, jeśli to możliwe, odstawić leki, które mogą być jego przyczyną (tab. 3). Jeśli uzasadniają to dane kliniczne, przeprowadza się badania laboratoryjne, takie jak: morfologia krwi, stężenie TSH (*thyroid-stimulating hormone*), glukozy, kreatyniny i wapnia w surowicy [1, 3, 4].

Tabela 2. Najczęstsze przyczyny zaparcia wtórnego

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne	cukrzyca, mocznica, hiperkalcemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, niedoczynność tarczycy, niedoczynność nadnerczy
Zaburzenia neurologiczne	uszkodzenia rdzenia kręgowego, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane, neuropatia autonomiczna
Zaburzenia psychiczne	<i>anorexia nervosa</i> , depresja endogenna, schizofrenia
Choroby układowe	twardzina układowa, zapalenie skórno-mięśniowe, amyloidoza
Zmiany anorektalne	hemoroidy, szczelina odbytu, <i>rectocele</i>
Przyczyny jatrogenne	leki, przebyte operacje
Czynniki dietetyczne	dieta ubogobłonnikowa, alergie pokarmowe, celiakia

Tabela 3. Leki mogące powodować zaparcie [wg 1]

Grupa leków	Przykładowe leki
Leki przeciwbólowe	opioidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne
Leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego	β -adrenolityki, amiodaron, diuretyki, antagoniści wapnia
Leki spazmolityczne	drotaweryna
Leki przeciwdepresyjne	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory monoaminooksydazy
Leki przeciwpyszotyczne	kłozapina, haloperydol, chlorpromazyna
Leki stosowane w chorobach układu nerwowego	karbamazepina, agoniści dopaminy
Leki przeciwnowotworowe	cyklofosfamid, alkaloidy Vinca
Leki przeciwhistaminowe	difenhydramina
Leki przeciwbiegunkowe	loperamid
Leki wiążące kwasy żółciowe	cholestyramina, kolestypol
Inne	środki alkalinizujące zawierające glin, preparaty żelaza, bizmut, bisfosfoniany

BADANIA CZYNNOŚCIOWE I OBRAZOWE W DIAGNOSTYCE ZAPARCIA PIERWOTNEGO

Po wykluczeniu wtórnego charakteru zaparcia należy określić typ zaparcia pierwotnego, gdyż warunkuje to wybór odpowiedniej metody leczenia. Rozpoznanie czynnościowych zaburzeń defekacji według Kryteriów Rzymskich IV wymaga wykonania kilku dodatkowych badań (tab. 4) [21].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami diagnostykę powinno rozpocząć się od wykonania manometrii anorektalnej i testu wydalania balonu w celu weryfikacji występowania cech defekacji dyssynergicznej [1]. W przypadku potwierdzenia cech dyssynergii pacjent jest kierowany na trening defekacyjny. Podczas manometrii anorektalnej ocenia się następujące parametry: ciśnienie w zakresie kanału zwieraczy odbytu (spoczynkowe i skurczowe), odpowiedź na próbę parcia,

odruch kaszlowy, rekto-analny odruch hamowania (RAIR, *recto-anal inhibitory reflex*), którego brak jest patognomiczny dla choroby Hirschsprunga, oraz progi czucia trzewnego w zakresie odbytnicy. W prawidłowych warunkach przy próbie parcia obserwuje się wzrost ciśnienia w odbytnicy, co odpowiada generowaniu siły propulsywnej, oraz relaksację zwieraczy odbytu. Na podstawie wyniku badania manometrycznego można wyróżnić 4 główne typy defekacji dyssynergicznej (tab. 5) [18]. Badaniem uzupełniającym do manometrii anorektalnej jest test wydalania balonu, podczas którego pacjent, siedząc na toalecie, ma za zadanie wydalanie balonu rektalnego wypełnionego 50 ml ciepłej wody. Nie powinno to trwać dłużej niż 60 sekund [1].

Jeżeli wyniki manometrii anorektalnej i testu wydalania balonu nie są jednoznaczne, rekomenduje się wykonanie defekografii

Tabela 4. Czynnościowe zaburzenia defekacji — Kryteria Rzymskie IV [wg 21]

Czynnościowe zaburzenia defekacji
1. U pacjenta spełnione są kryteria diagnostyczne zaparcia czynnościowego i/lub IBS-C 2. Podczas powtarzanych prób defekacji muszą występować cechy zaburzeń oddawania stolca potwierdzone w 2 z 3 poniższych badań: a) nieprawidłowy wynik testu wydalania balonu odbytniczego b) nieprawidłowy wynik próby parcia w badaniu manometrycznym lub przezodbytowym powierzchniowym badaniu elektromiograficznym c) upośledzone opróżnianie odbytnicy w badaniach obrazowych
Podgrupy F3a i F3b odnoszą się do chorych spełniających kryteria rozpoznania czynnościowych zaburzeń defekacji. F3a. Nieodpowiednia siła propulsywna podczas defekacji Nieodpowiednia siła propulsywna podczas defekacji wykazana w badaniu manometrii anorektalnej z lub bez nieprawidłowego skurczu zwieraczy odbytu i/lub mięśni dna miednicy ^b F3b. Defekacja dyssynergiczna Nieprawidłowy skurcz mięśni dna miednicy wykazany w przezodbytowym powierzchniowym badaniu EMG lub badaniu manometrii anorektalnej przy prawidłowej sile propulsywnej podczas prób defekacji ^b

^akryteria spełnione przez ostatnie 3 miesiące przy wystąpieniu objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem; ^bkryteria określone zgodnie z normami odpowiednimi dla wieku i płci dla danej metody

Tabela 5. Typy defekacji dyssynergicznej [wg 18]

Typ defekacji dyssynergicznej	Paradoksalny skurcz zwieraczy odbytu podczas prób defekacji	Brak relaksacji lub niepełna relaksacja (< 20%) zwieraczy odbytu podczas prób defekacji	Odpowiednia siła propulsywna podczas prób defekacji	Nieodpowiednia siła propulsywna podczas prób defekacji
Typ I	+		+	
Typ II	+			+
Typ III		+	+	
Typ IV		+		+

z wlewem barytowym lub metodą rezonansu magnetycznego. Jest to badanie umożliwiające ocenę aktu defekacji, jak również patologii strukturalnych (*rectocele*, wgłobienie lub wypadanie odbytnicy). Oceniając wyniki defekografii, uwzględnia się otwarcie kąta odbytowo-odbytniczego podczas defekacji oraz zdolność opróżniania bańki odbytnicy [1, 22].

Kolejnym krokiem diagnostycznym jest ocena czasu pasażu przez okrężnicę. Dotychczas najczęściej wykorzystywaną w tym celu metodą radiologiczną był test według Hinton, w którym pacjent połyka kapsułkę ze znacznikami (Sitz Markers). W 5. dobie od połknięcia kapsułki wykonywane jest zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej. Normę stanowi wydalanie powyżej 80% znaczników w ciągu 5 dni. Stwierdzenie ponad 20% znaczników w zakresie całego jelita grubego wskazuje na inercję okrężnicy. Natomiast zgromadzenie się markerów w dystalnej części okrężnicy sugeruje zaburzenia defekacji [1].

Nowością w diagnostyce zaparcia jest kapsułka do oceny motoryki (WMC, *wireless motility capsule*), która wyglądem przypomina kapsułkę endoskopową. Motoryka kapsułkowa na podstawie pomiarów pH, temperatury i ciśnienia w świetle przewodu pokarmowego umożliwia ocenę czasu pasażu w żołądku, jelicie cienkim i okrężnicy [23]. Przed połknięciem kapsułki pacjent w godzinach porannych otrzymuje standardowy posiłek oraz 120 ml wody, aby zainicjować poposiłkową aktywność motoryczną przewodu pokarmowego. Przez kolejne 6 godzin chory nie przyjmuje posiłków, a następnie wraca do swoich codziennych aktywności. Odbiór sygnałów z kapsułki na przenośnym rejestratorze trwa 5 dni [23].

Czas pasażu jelitowego można także ocenić w badaniu scyntygraficznym. Badanie manometrii jelita grubego nie ma istotnego zastosowania praktycznego ze względu na jego bardzo ograniczoną dostępność.

Tabela 6. Wybór metody leczenia w zależności od typu zaparcia

Zaparcie z prawidłowym pasażem		Leczenie farmakologiczne
Zaparcie ze zwolnionym pasażem		Leczenie farmakologiczne Wlewki doodbytnicze Leczenie operacyjne i zabiegowe
Zaburzenia defekacji	Defekacja dyssynergiczna	Trening defekacyjny (<i>biofeedback</i>) Czopki, wlewki Psychoterapia
	Strukturalne zmiany anorektum	Leczenie operacyjne i zabiegowe

We wszystkich tego typu badaniach należy pamiętać o odstawieniu leków, które mogą wpływać na motorykę przewodu pokarmowego. Wyjątek stanowi badanie podczas stosowania prokinetyków u chorych kwalifikowanych do zabiegu operacyjnego, które wykonuje się w celu potwierdzenia oporności na leczenie farmakologiczne [1, 8].

LECZENIE

Leczenie farmakologiczne

Wybór metody leczenia zależy od typu zaparcia pierwotnego, dlatego tak ważna jest wcześniejsza diagnostyka (tab. 6). Leczenie farmakologiczne ma zastosowanie w ZPP i ZZP, lecz nie przynosi zadowalającego efektu w zaburzeniach defekacji. W przypadku zaparcia opornego na klasyczne leczenie stosuje się farmakoterapię skojarzoną oraz leki nowej generacji [10]. Do 5 głównych grup klasycznych środków przeczyszczających należą: 1) środki pęczniące (metyloceluloza, babka płesznik), 2) środki osmotyczne (makrogole, laktuloza, sole magnezu, siarczan sodu, fosforan sodu), 3) środki drażniące (bisakodyl, polifenole, antrachinony, olej rycynowy), 4) środki zmiękczające (dokuzan sodowy, płynna parafina) oraz 5) środki działające miejscowo (czopki glicerynowe, bisakodyl, enema). W leczeniu skojarzonym dla spotęgowania efektu stosuje się środki o różnych mechanizmach działania. Najczęściej łączy się makrogole ze środkami drażniącymi, takimi jak bisakodyl [24, 25]. Makrogole charakteryzują się dużą skutecznością i największym profilem bezpieczeństwa. W przypadku soli magnezu i fosforanów należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko zaburzeń

elektrolitowych, zwłaszcza u osób starszych oraz pacjentów z chorobami nerek i serca [4, 20]. Wyniki aktualnych badań nie potwierdziły negatywnego wpływu środków drażniących, czyli stymulujących, do których należy bisakodyl i antrachinony (senes, kruszyna, aloes) na jelitowy układ nerwowy [26, 27]. Bisakodyl będący estrem octowym difenolu działa bezpośrednio na śluzówkowe i podśluzówkowe sploty jelitowego układu nerwowego stymulując aktywność motoryczną okrężnicy oraz hamując wchłanianie elektrolitów i wody. Wyniki dostępnych badań klinicznych dotyczące bisakodylu potwierdzają bezpieczeństwo jego stosowania podczas 4-tygodniowego okresu leczenia [25]. Najczęstsze działania niepożądane bisakodylu to ból głowy, biegunka i nudności. Bisakodyl w postaci tabletek należy przyjmować przed snem (5–10 mg, popić dużą ilością wody, nie mlekiem), natomiast czopki najlepiej aplikować 30 min po posiłku w celu wzmocnienia fizjologicznego odruchu żołądkowo-jelitowego [4].

Wspomagające działanie w leczeniu zaparcia mają także probiotyki, gdyż zmniejszają one pH stolca i powodują wzrost stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które stymulują aktywność motoryczną jelita [28, 29].

Alternatywą w farmakoterapii ciężkiego zaparcia z prawidłowym lub zwolnionym pasażem jest zastosowanie leków nowej generacji, które przedstawiono w tabeli 7 [4, 20, 24]. Lubiproston oraz linaklotyd (leki aktualnie niedostępne w Polsce) są zarejestrowane do leczenia przewlekłego zaparcia oraz IBS-C. Lubiproston ma ponadto zastosowanie w zaparciu wywołanym przez opioidy u chorych z przewlekłym bólem nowotworowym [4]. W Polsce od niedawna

Tabela 7. Nowe leki w leczeniu zaparcia [wg 1, 4, 8]

Klasa leków	Przykładowe leki
Prokinetyki (agoniści 5-HT ₄)	prukalopryd, velusetrag, naronapryd, minezapryd
Leki prosekrecyjne	lubiproston (aktywator kanału chlorkowego) linaklotyd, plekanatyd (aktywatory C-cyklazy guanylowej)
Inhibitory transportera kwasów żółciowych	elobiksybat
Antagoniści receptorów opioidowych	metylonaltrekson, naloksegol
Inhibitor wymiennika sodowo-wodorowego (NHE3)	tenapanor

dostępny jest prukalopryd (agonista receptora 5-HT₄), który zarejestrowano w Unii Europejskiej w 2009 roku do leczenia przewlekłego zaparcia opornego na klasyczne środki przeczyszczające u kobiet. Zalecana dawka wynosi 2 mg/dobę, jednak w przypadku kobiet powyżej 65. rż. leczenie powinno rozpoczynać się od dawki 1 mg/dobę [8]. Lek może być przyjmowany niezależnie od posiłku. Prukalopryd wpływa na motorykę całego przewodu pokarmowego, co uzasadnia próby jego zastosowania także w ciężkich postaciach dyspepsji czynnościowej [30]. Do najczęstszych działań niepożądanych prukaloprydu należą: ból brzucha, biegunka, nudności.

W 2017 roku opublikowano wyniki metaanalizy 21 randomizowanych badań klinicznych obejmujących łącznie 9189 chorych, w których stosowano następujące leki: prukalopryd (n = 9), linaklotyd (n = 3), lubiproston (n = 3), tegaserod (n = 2), velusetrag (n = 1), elobiksybat (n = 1), bisakodyl (n = 1) oraz pikosulat sodowy (n = 1) [5]. Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu było wystąpienie co najmniej 3 spontanicznych pełnych wypróżnień w tygodniu oraz wzrost o co najmniej jedno spontaniczne pełne wypróżnienie w tygodniu w porównaniu z sytuacją przed rozpoczęciem leczenia. Na podstawie wartości wskaźnika NNT (*number needed to treat*) wykazano, że najskuteczniejsze były osmotyczne i stymulujące środki przeczyszczające (NNT 3). W przypadku lubiprostonu wartość NNT wynosiła 4, a w przypadku prukaloprydu i linaklotydu — 6 [5].

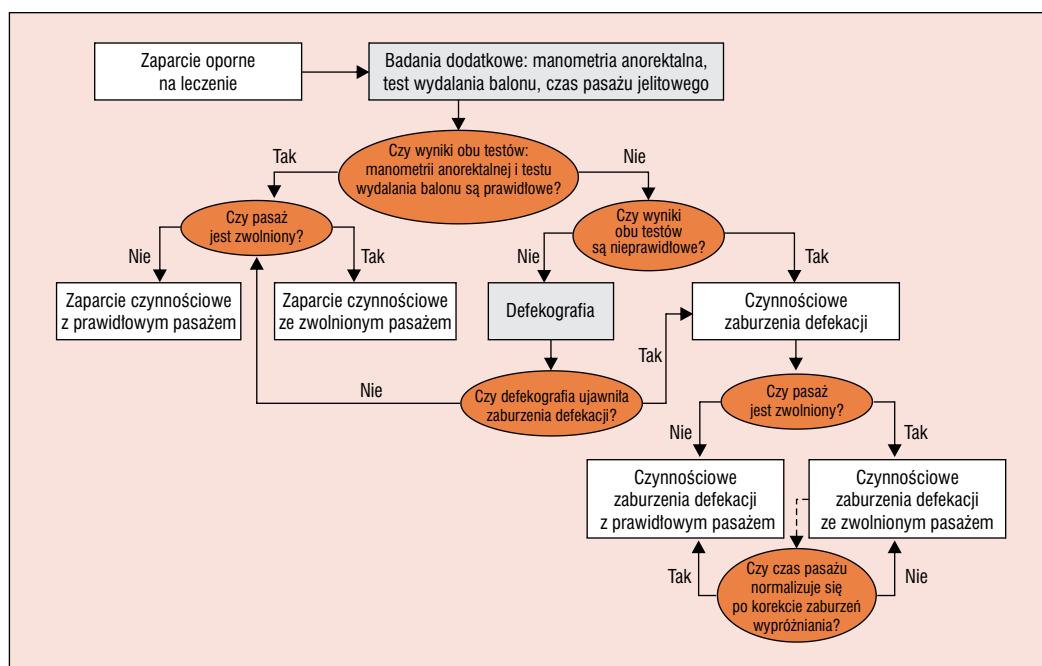
Trening defekacyjny (*biofeedback*)

Podstawową metodą leczenia zaburzeń defekacji jest trening defekacyjny (*biofeedback*). Leki przeczyszczające zwykle nie są

w tym przypadku skuteczne [1]. U niektórych chorych pomocne może być stosowanie czopków lub wlewk doodbytniczych. Trening defekacyjny jest metodą o wysokiej skuteczności sięgającej 70–81%, wymaga jednak doświadczonego personelu i czasu (zwykle 6 sesji po 45–60 min), a jego dostępność jest ograniczona [18]. Podczas treningu symulowanej defekacji przy użyciu balonu rektalnego pacjenci uczą się odpowiedniej pracy mięśni brzusznych w celu wywołania siły propulsywnej oraz odpowiedniej relaksacji mięśni dna miednicy. W rocznej obserwacji potwierdzono długoterminową skuteczność *biofeedbacku* w porównaniu z terapią standardową [31]. Jeśli pomimo właściwej próby leczenia metodą treningu defekacyjnego zaparcie utrzymuje się, wskazane jest wykonanie badania czasu pasażu jelitowego oraz ewentualne ponowne badanie czynności odbytu i odbytnicy (ryc. 1) [1, 8].

Wlewki doodbytnicze

Wlewki doodbytnicze (TAI, *trans-anal irrigation*) polegające na podaniu do jelita grubego różnych objętości wody (70–1000 ml) wykonywane są w celu pobudzenia perystaltyki i wydalenia zalegających mas kałowych. Najczęstszym wskazaniem do długotrwałego stosowania wlewk doodbytniczych jest zaparcie neurogenne (np. po uszkodzeniu rdzenia kręgowego), jednak metodę tę stosuje się również w przypadku nietrzymania stolca lub zaparcia opornego na leczenie [13]. Na podstawie danych retrospektywnych skuteczność wlewk doodbytniczych wynosi od 30% do 65%, ale należy uwzględnić, że dotyczy to chorych, u których inne metody okazały się nieskuteczne [32]. W uzasadnionych przypadkach wlewki doodbytnicze można stosować długoterminowo.



Rycina 1. Algorytm diagnostyczny u chorych z zaparciem opornym na leczenie (wg [8])

Aktualnie trwa prospektywne badanie CAPACITY 2 mające na celu porównanie skuteczności różnych objętości wlewk [33].

Leczenie operacyjne i zabiegowe

W ściśle wyselekcjonowanych przypadkach zaparcia opornego na leczenie farmakologiczne rozważyć można leczenie operacyjne polegające zwykle na subtotalnej kolektomii z zespoleniem krętniczo-odbytniczym [1, 34]. Szczegółowa diagnostyka przedoperacyjna ma na celu potwierdzenie inercji okrężnicy bez towarzyszących zaburzeń motoryki w zakresie innych części przewodu pokarmowego. Pewną alternatywą dla leczenia operacyjnego, zwłaszcza u chorych niekwalifikujących się do resekcji, może być przeszćkorna kolostomia endoskopowa (PEC, *percutaneous endoscopic colostomy*), która polega na założeniu drenu do jelita grubego przy użyciu endoskopu w celu umożliwienia jego płukania zgodnie z ruchem perystaltycznym [13].

W przypadku zaburzeń defekacji spowodowanych zmianami strukturalnymi w zakresie anorektum, takich jak *rectocele* lub wypadanie odbytnicy, leczenie operacyjne polega

na przedniej resekcji odbytnicy lub resekcji odbytnicy przy użyciu staplera (STARR, *stapled trans-anal rectal resection*) oraz rektoteksji, czyli umocowaniu odbytnicy do powięzi przedkrzyżowej, także z dostępu przezodbytnowego z wykorzystaniem endoskopowej mikrochirurgii [34, 35].

Dane dotyczące skuteczności leczenia zaparcia z wykorzystaniem neuromodulacji nerwów krzyżowych lub iniekcji toksyny botulinowej nie są jednoznaczne [13, 36].

W jednej z analiz obejmującej 156 badań, która porównywała skuteczność różnych chirurgicznych metod leczenia zaparcia stwierdzono zaskakująco wysoki poziom satysfakcji pacjentów sięgający w niektórych pracach 91% [13, 37]. Jednocześnie jednak zwrócono uwagę, że nieliczne z analizowanych badań spełniały wymogi randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną zdecydowaną większość, bo aż 72% badań (113/156) charakteryzowała słaba siła dowodów (były to opisy przypadków lub badania kliniczno-kontrolne) [13]. Należy także podkreślić, że leczenie chirurgiczne wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań okołoperacyjnych (43% chorych) oraz z koniecznością reoperacji (10% w ciągu 30 dni) [38].

Psychoterapia

W patogenezie zaparcia czynnościowego oraz czynnościowych zaburzeń defekacji istotną rolę odgrywają zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych. Z tego względu w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń zawsze należy zwrócić uwagę na rolę czynników psychicznych oraz zaburzeń na poziomie ośrodkowego układu nerwowego [39]. Ocena stanu psychicznego powinna być integralną częścią badania chorych z zaburzeniami czynnościowymi [40]. Ważną rolę w patogenezie tych zaburzeń mogą odgrywać takie czynniki jak przewlekły stres, przeżycia traumatyczne, doświadczenie przemocy fizycznej lub seksualnej, zaburzenia depresyjno-lękowe i przystosowawcze. Wydaje się, że dotyczy to w szczególności pacjentów z zaburzeniami defekacji [41]. W przypadku potwierdzenia współistnienia zaburzeń psychicznych lub problemów psychologicznych pomocna może być psychoterapia [39, 42].

PODSUMOWANIE

Klasyczne metody leczenia zaparcia często nie przynoszą zadowalającego efektu. U chorych z zaparciem opornym na leczenie konieczne jest szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz wykonanie dodatkowych badań diagnostycznych, aby wykluczyć wtórny charakter zaparcia. Określenie typu zaparcia pierwotnego umożliwia wybór odpowiedniej metody leczenia. W tym celu wykonywane są następujące badania: manometria anorektalna i test wydalenia balonu, defekografia oraz ocena czasu pasażu jelitowego. U chorych z defekacją dyssynergiczną leczeniem z wyboru jest *bio-feedback*. W pozostałych przypadkach stosowana jest farmakoterapia z uwzględnieniem leków nowej generacji. Pomocne mogą być także wlewki doodbytnicze. Nie potwierdzono jednoznacznie skuteczności takich metod jak neuromodulacja nerwów krzyżowych lub iniekcja toksyny botulinowej. Leczenie chirurgiczne jest stosowane w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach.

Piśmiennictwo:

1. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, et al. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144(1): 211–217, doi: [10.1053/j.gastro.2012.10.029](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.029), indexed in Pubmed: [23261064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23261064/).
2. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(9): 1582–91; quiz 1581, 1592, doi: [10.1038/ajg.2011.164](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.164), indexed in Pubmed: [21606976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606976/).
3. Basillisco G, Coletta M. Chronic constipation: a critical review. *Dig Liver Dis*. 2013; 45(11): 886–893, doi: [10.1016/j.dld.2013.03.016](https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.03.016), indexed in Pubmed: [23639342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23639342/).
4. Hayat U, Dugum M, Garg S. Chronic constipation: Update on management. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84(5): 397–408, doi: [10.3949/ccjm.84a.15141](https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.15141), indexed in Pubmed: [28530898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28530898/).
5. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2017; 66(9): 1611–1622, doi: [10.1136/gutjnl-2016-311835](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311835), indexed in Pubmed: [27287486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287486/).
6. Lacy BE, Mearin F, Chang L. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–1407, doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031), indexed in Pubmed: [27144627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144627/).
7. Costilla VC, Foxx-Orenstein AE. Constipation: understanding mechanisms and management. *Clin Geriatr Med*. 2014; 30(1): 107–115, doi: [10.1016/j.cger.2013.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.10.001), indexed in Pubmed: [24267606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267606/).
8. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23(8): 697–710, doi: [10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x), indexed in Pubmed: [21605282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605282/).
9. Soh AY, Kang JY, Siah KT, et al. Searching for a definition for pharmacologically refractory constipation: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33(3): 564–575, doi: [10.1111/jgh.13998](https://doi.org/10.1111/jgh.13998), indexed in Pubmed: [28960557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960557/).
10. Bassotti G, Blandizzi C. Understanding and treating refractory constipation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014; 5(2): 77–85, doi: [10.4292/wjgpt.v5.i2.77](https://doi.org/10.4292/wjgpt.v5.i2.77), indexed in Pubmed: [24868488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24868488/).
11. Tack J, Boardman H, Leyer P, et al. An expert consensus definition of failure of a treatment to provide adequate relief (F-PAR) for chronic constipation - an international Delphi survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(3): 434–442, doi: [10.1111/apt.13874](https://doi.org/10.1111/apt.13874), indexed in Pubmed: [27910115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27910115/).

12. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011; 60(2): 209–218, doi: [10.1136/gut.2010.227132](https://doi.org/10.1136/gut.2010.227132), indexed in Pubmed: [21205879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205879/).
13. Wilkinson-Smith V, Bharucha AE, Emmanuel A, et al. When all seems lost: management of refractory constipation-Surgery, rectal irrigation, percutaneous endoscopic colostomy, and more. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30(5): e13352, doi: [10.1111/nmo.13352](https://doi.org/10.1111/nmo.13352), indexed in Pubmed: [29700961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700961/).
14. Staller K, Barshop K, Kuo B, et al. Resting anal pressure, not outlet obstruction or transit, predicts healthcare utilization in chronic constipation: a retrospective cohort analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27(10): 1378–1388, doi: [10.1111/nmo.12628](https://doi.org/10.1111/nmo.12628), indexed in Pubmed: [26172284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26172284/).
15. Mertz H, Naliboff B, Mayer E. Physiology of refractory chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(3): 609–615, doi: [10.1111/j.1572-0241.1999.922_a.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.922_a.x), indexed in Pubmed: [10086639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10086639/).
16. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32: 659–683, indexed in Pubmed: [12858610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12858610/).
17. Lyford GL, He CL, Soffer E, et al. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut*. 2002; 51(4): 496–501, indexed in Pubmed: [12235070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235070/).
18. Rao SSC, Patcharatrakul T. Diagnosis and Treatment of Dyssynergic Defecation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016; 22(3): 423–435, doi: [10.5056/jnm16060](https://doi.org/10.5056/jnm16060), indexed in Pubmed: [27270989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270989/).
19. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32(9): 920–924, doi: [10.3109/00365529709011203](https://doi.org/10.3109/00365529709011203), indexed in Pubmed: [9299672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9299672/).
20. Foxx-Orenstein AE, McNally MA, Odunsi ST. Update on constipation: one treatment does not fit all. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75(11): 813–824, indexed in Pubmed: [19068963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19068963/).
21. Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1430–1442, doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.009](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.009), indexed in Pubmed: [27144630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144630/).
22. Jabłońska B, Żaworonokow D, Lesiecka M, et al. Zaparcia – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Post. Nauk Med*. 2011(Supl. 1): 33–38.
23. Farmer AD, Scott SM, Hobson AR. Gastrointestinal motility revisited: The wireless motility capsule. *United European Gastroenterol J*. 2013; 1(6): 413–421, doi: [10.1177/2050640613510161](https://doi.org/10.1177/2050640613510161), indexed in Pubmed: [24917991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24917991/).
24. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 Suppl 1: S2–26, doi: [10.1038/ajg.2014.187](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.187), indexed in Pubmed: [25091148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25091148/).
25. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 577–583, doi: [10.1016/j.cgh.2011.03.026](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.026), indexed in Pubmed: [21440672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440672/).
26. Wald A. Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36(5): 386–389, indexed in Pubmed: [12702977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702977/).
27. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(1): 232–242, doi: [10.1111/j.1572-0241.2005.40885.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40885.x), indexed in Pubmed: [15654804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15654804/).
28. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(1): 69–75, indexed in Pubmed: [20039451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039451/).
29. Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol*. 2017; 30(6): 629–639, doi: [10.20524/aog.2017.0192](https://doi.org/10.20524/aog.2017.0192), indexed in Pubmed: [29118557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118557/).
30. Kessing BF, Smout AJ, Bennink RJ, et al. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26(8): 1079–1086, doi: [10.1111/nmo.12359](https://doi.org/10.1111/nmo.12359), indexed in Pubmed: [24891067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24891067/).
31. Rao SSC, Valestin J, Brown CK, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(4): 890–896, doi: [10.1038/ajg.2010.53](https://doi.org/10.1038/ajg.2010.53), indexed in Pubmed: [20179692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20179692/).
32. Emmanuel AV, Krogh K, Bazzocchi G, et al. Members of working group on Trans Anal Irrigation from UK, Denmark, Italy, Germany, France and Netherlands. Consensus review of best practice of transanal irrigation in adults. *Spinal Cord*. 2013; 51(10): 732–738, doi: [10.1038/sc.2013.86](https://doi.org/10.1038/sc.2013.86), indexed in Pubmed: [23958927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958927/).
33. Emmett C, Close H, Mason J, et al. Low-volume versus high-volume initiated trans-anal irrigation therapy in adults with chronic constipation: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017; 18(1): 151, doi: [10.1186/s13063-017-1882-y](https://doi.org/10.1186/s13063-017-1882-y), indexed in Pubmed: [28359279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359279/).
34. Gladman MA, Knowles CH. Surgical treatment of patients with constipation and fecal incontinence. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008; 37(3): 605–25, viii, doi: [10.1016/j.gtc.2008.06.009](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2008.06.009), indexed in Pubmed: [18793999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18793999/).
35. Mercer-Jones M, Grossi U, Pares D, et al. NIHR Capa-CiTY working group, Pelvic floor Society. Surgery for constipation: systematic review and clinical guidance

- ce: Paper 1: Introduction & Methods. *Colorectal Dis.* 2017; 19 Suppl 3: 49–72, doi: [10.1111/codi.13774](https://doi.org/10.1111/codi.13774), indexed in Pubmed: [28960925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960925/).
36. Zerbib F, Siproudhis L, Lehur PA, et al. CONSTIMOD study investigators. Randomized clinical trial of sacral nerve stimulation for refractory constipation. *Br J Surg.* 2017; 104(3): 205–213, doi: [10.1002/bjs.10326](https://doi.org/10.1002/bjs.10326), indexed in Pubmed: [27779312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779312/).
 37. Knowles CH, Grossi U, Horrocks EJ, et al. NIHR CapaCiTY working group, Pelvic floor Society and, European Society of Coloproctology. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Graded practice and future research recommendations. *Colorectal Dis.* 2017; 19 Suppl 3: 101–113, doi: [10.1111/codi.13775](https://doi.org/10.1111/codi.13775), indexed in Pubmed: [28960922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960922/).
 38. Dudekula A, Huftless S, Bielefeldt K. Colectomy for constipation: time trends and impact based on the US Nationwide Inpatient Sample, 1998–2011. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(11–12): 1281–1293, doi: [10.1111/apt.13415](https://doi.org/10.1111/apt.13415), indexed in Pubmed: [26423574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26423574/).
 39. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1257–1261, doi: [10.1053/j.gastro.2016.03.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035), indexed in Pubmed: [27147121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147121/).
 40. Mason HJ, Serrano-Ikkos E, Kamm MA. Psychological morbidity in women with idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(10): 2852–2857, doi: [10.1111/j.1572-0241.2000.02313.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02313.x), indexed in Pubmed: [11051359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11051359/).
 41. Solé LI, Bolino MC, Lueso M, et al. Prevalence of sexual and physical abuse in patients with obstructed defecation: impact on biofeedback treatment. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101(7): 464–467, indexed in Pubmed: [19642837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19642837/).
 42. Staller K. Refractory Constipation: What is the Clinician to Do? *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52(6): 490–501, doi: [10.1097/MCG.0000000000001049](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001049), indexed in Pubmed: [29794543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29794543/).